

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

手続補正書(自発) 25
平成2年7月30日

特許庁長官 植松 敏 殿

1 事件の表示

平成2年特許願第178868号

2 発明の名称

TPN用糖電解質液

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

~~大塚製薬株式会社大塚製薬工場~~

4 代理人

大阪市中央区平野町2-1-2 沢の鶴ビル

〒06(03)0911

(6521) 井理士 三 枝 英 二

5 補正命令の日付

自 発

6 補正の対象

明細書中「発明の詳細な説明」の項

7 補正の内容

別紙添付の通り

方式
第 1 号

第 2 号

水塩) 0.882g、塩化マグネシウム(6水塩)
0.407g、硫酸亜鉛(7水塩) 1.44g及
び亜硫酸水素ナトリウム0.50gを注射用水に
溶解し、乳酸を適量加えてpHを4.6に調節し、
更に注射用水を加えて全量を1000mlとし、以
下実施例6と同様にして本発明TPN用糖電解質
液を調製した。

こうして得られた本発明糖電解質液の糖及び電
解質元素の濃度は下記の通りであった。

糖	175g/l
ナトリウム	39.9ミリモル/l
カルシウム	6.0ミリモル/l
マグネシウム	2.0ミリモル/l
クロール	32.8ミリモル/l
リン	15.0ミリモル/l
亜鉛	5.0マイクロモル/l

(以上)

代理人 井理士 三 枝 英 二

補 正 の 内 容

- 1 明細書第2頁第4～5行、同頁第14行、同
頁最下行、第8頁第16行、第10頁第1行、
第12頁第8行、第14頁第14行及び第18
頁第2行に「輸液」とあるをそれぞれ「輸液」
と訂正する。
- 2 明細書第9頁第15～16行に「用時点か」
とあるを「用時添加」と訂正する。

(以上)

⑫ Int. Cl.

A 61 K 31/70
9/08
33/14
33/30
33/42
A 61 K 31/70
33:14
33:42
33:30

識別記号

ADD J

庁内整理番号

9164-4C
7624-4C
9164-4C
9164-4C
9164-4C

⑬ 公開 平成4年(1992)3月4日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全6頁)

⑭ 発明の名称 TPN用糖電解質液

⑮ 特 願 平2-178868

⑯ 出 願 平2(1990)7月5日

⑰ 発 明 者 玉 江 裕 彦 徳島県鳴門市鳴門町高島字中島129-40
⑰ 発 明 者 池 田 俊 夫 徳島県板野郡松茂町笹木野字八下23番地の13
⑰ 発 明 者 桑 内 義 弘 徳島県板野郡松茂町広島字北川向二の越28-3
⑰ 出 願 人 株式会社大塚製薬工場 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
⑰ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

明 細 書

⑰ 発明の名称 TPN用糖電解質液

⑰ 請求の範囲

水溶液中の濃度範囲が

糖 100~700g/l
ナトリウム 15~100ミリモル/l
カルシウム 1~10ミリモル/l
マグネシウム 1~8ミリモル/l
クロール 15~100ミリモル/l
リン 0~20ミリモル/l
亜鉛 0~35ミリモル/l

である糖及び電解質元素を含有し、電解質元素としてのカリウムを含有しないことを特徴とするTPN用糖電解質液。

⑰ 糖がブドウ糖単独又はブドウ糖と果糖及び/又はキシリトールとである請求項⑰に記載のTPN用糖電解質液。

⑰ 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、電解質元素としてカリウムを含有しないTPN用糖電解質液であって、血中カリウム濃度を厳しく管理する必要のある患者に適した輸液剤に関する。

従来の技術とその課題

従来より、患者の生命の維持において、経口栄養、経管栄養が不可能であったり、不十分な状態であったり、それらが可能であっても患者の消化吸収機能が著しく不良であったり、更に食物が消化管を通過するのが原疾患の悪化につながるような病態の場合等では、中心静脈栄養療法(TPN療法)が施行されてきている。該療法に使用される輸液剤は、生命維持に必要な栄養素、即ち、糖、アミノ酸、脂肪、ビタミン、ミネラルを含むことが必要であり、現今では糖液又は糖電解質液を基本液にして、これに用時、電解質製剤、アミノ酸、脂肪乳剤等を添加して輸液に供されている。

上記基本液として使用される糖電解質液としては、各種のもの、例えばトリバレン（大塚製薬）、ハイカリック液（テルモ）、パレメンタール（森下製薬）等が市販されているが、これら基本液はあくまでも標準的な患者像をもとに開発されたものであって、ある濃度のカリウムを電解質元素として含有している。しかしながら、一部の患者においてはこれら市販の糖電解質液を投与すると、高カリウム血症を誘発する恐れが多分にあった。

高カリウム血症を誘発しやすい患者としては、高齢者（一般に腎機能が低下している）、腎不全や腎障害を有する患者、重症感染症患者、多臓器不全症患者等があり、之等の患者にカリウムを含有する製剤を投与する場合には慎重を期さねばならない。特にカリウムの排泄に障害を有する腎不全の患者では、カリウムの投与は禁忌とされている。なぜならば、高度の高カリウム血症を誘発すると、心筋での刺激伝導が障害され、心室細動か

ら死に至る恐れがあるからである。

従来のカリウムを含有する糖電解質液では、之等患者個々に対応して、カリウム濃度を随意に変えることは可能であるが、患者の病態に応じてこれを実施するのは、煩雑であるばかりでなく、細菌汚染の機会が増える問題があった。

課題を解決するための手段

本発明の目的は、高カリウム血症を惹起しやすい高齢の患者、腎不全や腎障害の患者、重症感染症患者、多臓器不全症患者等に対して、安全に、しかも血中カリウム濃度を管理しながら投与できる、カリウムを含まないTPN用糖電解質液を提供することにある。

本発明者らは上述の事情に鑑み、鋭意研究を行った結果、上記目的が以下のTPN用糖電解質液により達成できることを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、水溶液中の濃度範囲が

糖	100～700g/l
ナトリウム	15～100ミリモル/l
カルシウム	1～10ミリモル/l
マグネシウム	1～8ミリモル/l
クロール	15～100ミリモル/l
リン	0～20ミリモル/l
亜鉛	0～35マイクロモル/l

マグネシウム	2～7ミリモル/l
クロール	40～90ミリモル/l
リン	5～18ミリモル/l
亜鉛	5～30マイクロモル/l

本発明におけるブドウ糖、果糖、キシリトール等の糖成分としては、日本薬局方品を用いるのが適当である。

である糖及び電解質元素を含有し、電解質元素としてのカリウムを含有しないことを特徴とするTPN用糖電解質液、より好ましくは上記糖がブドウ糖単独又はブドウ糖と果糖及び／又はキシリトールとである上記TPN用糖電解質液が提供される。

本発明糖電解質液における糖及び電解質元素のより好ましい至含範囲は、以下の通りである。

糖	200～600g/l
ナトリウム	40～90ミリモル/l
カルシウム	2～9ミリモル/l

また電解質成分としては、例えばナトリウムでは塩化ナトリウム、リン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等の元素ナトリウムを有する電解質を、カルシウムでは塩化カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、酢酸カルシウム等の元素カルシウムを有する電解質を、マグネシウムでは塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム等の元素マグネシウムを有する電解質を、リンではグリセロリン酸、リン酸水素二ナトリウム（無水又は12水塩）、リン酸二水素ナトリウム（無水又は2水塩）等の

特開平4-69341 (2)

あるからである。

を含有する糖電解質液では、之として、カリウム濃度を随意に変更するが、患者の病態に応じて、煩雑であるばかりでなく、解決するための手段

解決するための手段

、高カリウム血症を惹起しやすい不全や腎障害の患者、重症感染症患者等に対して、安全に、濃度を管理しながら投与できない TPN 用糖電解質液を製造する目的が以下の TPN 用糖電解質

によれば、水溶液中の濃度範囲が

2 ~ 7 ミリモル / l

40 ~ 90 ミリモル / l

5 ~ 18 ミリモル / l

5 ~ 30 ミリモル / l

ブドウ糖、果糖、キシリトールは、日本薬局方品を用いるのが

としては、例えばナトリウム、リン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等を含有する電解質を、カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム等の元素カルシウム、マグネシウムでは塩化マグネシウム等の元素マグネシウム、リンではグリセリン酸、ナトリウム（無水又は 12 水塩）、ナトリウム（無水又は 2 水塩）等の

リンを有する電解質を、クロールでは塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、亜鉛等の元素クロールを有する電解質を、亜硫酸亜鉛、塩化亜鉛等の元素亜鉛を有する電解質をそれぞれ例示できる。之等の電解質成分は、いずれも市販のものを使用できる。尚、上記ナトリウムとクロールとは等モル濃度になるようにされるのが好ましい。

本発明の TPN 用糖電解質液は、上記特定範囲の糖及び電解質を配合することを必須とするが、糖の分解及びリン酸カルシウム沈澱の生成防止のために pH 調整剤として例えば塩酸、リン酸、乳酸、クエン酸、酢酸等の有機酸又は鉱酸を更に配合して、液の pH を 4.0 ~ 5.5 に調整するのが好ましい。更に糖の分解を積極的に防止するために安定化剤として亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等を微量添加配合することもできる。腎障害のある患者では、リンの排泄が不十分な

に準じて無菌化することにより調製される。

従って、本発明によれば上記特定の糖電解質液を収容した容器、特に好ましくはプラスチック製輸液バッグもまた提供される。

特に好ましいプラスチック製輸液バッグに、例えば 1986 年 3 月 20 日改定版発行の「特定・薬学領域の高カロリー輸液」第 129 ~ 135 頁（株式会社医薬ジャーナル社発行）や 1989 年 2 月 1 日発行の「高カロリー輸液剤の調製と進め方」第 112 ~ 113 頁（同上社発行）に記載のバッグを用いたものが包含される。上記バッグの材質は特に制限されないが、通常ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン系樹脂が好ましい。

上記輸液バッグの利用によれば、従来の用時点か、混注の際に認められる複雑な操作や、その際の細菌汚染の問題等も一挙に解決して、目的とする血中カリウム濃度を厳しく管理する必要のある

特開平4-69341 (3)

ため、リンを含有する製剤を長期に亘って大量に投与すると、高リン血症を誘発する恐れがある。従って、本発明ではリン濃度を等にしたリ、低濃度にすることもできる。

長期に亘って TPN 療法を施行する場合、微量元素の欠乏症が現れることがあるので、本発明の TPN 用糖電解質液には更に鉄、銅、ヨウ素、マンガン等の微量元素を有する電解質を微量添加することもできる。

本発明の糖電解質液は、通常の方法により調製される。例えば好ましくは所定量の糖及び特定元素を含有する電解質を注射用水に溶解し、有機酸又は鉱酸で pH を 4.0 ~ 5.5 に調整し、注射用水を加えて所定液量とし、かくして得られる溶液を孔径 0.45 μ m のメンブランフィルターで濾過し、日本薬局方輸液用プラスチック容器試験法に適合するプラスチック容器やガラスバイアル等に入れた後、例えば日本薬局方一般試験法滅菌

患者に適した所望の輸液剤が提供される。

本発明の TPN 用糖電解質液の投与量及び投与方法は、特に限定されるものではなく、中心静脈を介して、成人 1 人当たり 500 ~ 2000 ml / 日を目安として、患者の体重、年齢、栄養状態、病態等に応じて適宜増減することができる。

本発明 TPN 用糖電解質液は、従来のこの種 TPN 用糖電解質液と同様に、中心静脈を介して投与することができる。即ち、本発明糖電解質液は、これに通常慣用されるアミノ酸、脂肪乳剤、ビタミン、ミネラル等を適宜添加し、更に必要に応じてカリウムを含有する薬剤、例えばアスパラ K 注射液（田辺製薬）、補正用塩化カリウム液（大塚製薬）、補正用リン酸二カリウム液（大塚製薬）等を適量添加して中心静脈を介して投与できる。尚、上記カリウムの添加量は患者の疾病や症状に応じて又は血中カリウムの測定値に応じて適宜決定することができ、これにより高カリウ

ム血症並びに低カリウム血症を未然に防止することが出来る。

発 明 の 効 果

本発明のTPN用電解質液の利用によれば、これが電解質元素としてのカリウムを含んでいないので、高カリウム血症を惹起しやすい患者に対して、病態や血中カリウム濃度の測定値に応じて、きめ細かいカリウム投与が可能となり、高カリウム血症を未然に防止できる作用効果が奏される。

実 施 例

以下、本発明を更に明らかにするために実施例を挙げるが、本発明は之等によって限定されるものではない。

実施例 1

ブドウ糖79.8g、果糖40.2g、キシリトール19.8g、塩化ナトリウム1.560g、リン酸二水素ナトリウム0.438g、リン酸水素ナトリウム(12水塩)0.438g、塩化

亜鉛

13.2マイクログラム/ℓ

実施例 2

ブドウ糖66.8g、果糖33.2g、キシリトール16.8g、塩化ナトリウム0.968g、リン酸二水素ナトリウム0.372g、リン酸水素ナトリウム(12水塩)0.324g、塩化カルシウム(2水塩)0.244g、塩化マグネシウム(6水塩)0.340g、硫酸亜鉛(7水塩)1.920g及び亜硫酸水素ナトリウム0.200gを注射用水に溶解し、乳酸を適量加えてpHを4.6に調節し、更に注射用水を加えて全量を400mlとした。以下、実施例1と同様にして本発明TPN用電解質液を調製した。

こうして得られた本発明電解質液の糖及び電解質元素の濃度は下記の通りであった。

糖

292g/ℓ

ナトリウム

58.5ミリモル/ℓ

カルシウム

4.2ミリモル/ℓ

カルシウム(2水塩)0.300g、塩化マグネシウム(6水塩)0.414g、硫酸亜鉛(7水塩)2.280g及び亜硫酸水素ナトリウム0.240gを注射用水に溶解し、乳酸を適量加えてpHを4.6に調節し、更に注射用水を加えて全量を600mlとした。この水溶液を孔径0.45μmのメンブランフィルターで濾過し、日本薬局方輸液用プラスチック容器試験法に適合するプラスチック容器(1ℓ)に入れた後、105℃で40分間オートクレーブ滅菌した。

こうして得られた本発明電解質液の糖及び電解質元素の濃度は下記の通りであった。

糖

233g/ℓ

ナトリウム

58.5ミリモル/ℓ

カルシウム

3.4ミリモル/ℓ

マグネシウム

3.4ミリモル/ℓ

クロール

58.1ミリモル/ℓ

リン

8.1ミリモル/ℓ

マグネシウム

4.2ミリモル/ℓ

クロール

58.1ミリモル/ℓ

リン

10.0ミリモル/ℓ

亜鉛

16.7マイクログラム/ℓ

実施例 3

ブドウ糖60g、果糖30g、キシリトール15g、塩化ナトリウム0.643g、塩化カルシウム(2水塩)0.294g、塩化マグネシウム(6水塩)0.407g及び亜硫酸水素ナトリウム0.500gを注射用水に溶解し、乳酸を適量加えてpHを4.6に調節し、更に注射用水を加えて全量を1000mlとした。この水溶液を孔径0.45μmのメンブランフィルターで濾過し、その400mlを日本薬局方輸液用プラスチック容器試験法に適合するプラスチック容器(1ℓ)に充填し、以下実施例1と同様にして本発明TPN用電解質液を調製した。

こうして得られた本発明電解質液の糖及び電

0.300g、塩化マグネ
 4.14g、硫酸三鉛(7水
 び亜硫酸水素ナトリウム
 用水に溶解し、乳酸を適量加
 調整し、更に注射用水を加え
 した。この水溶液を孔径
 ・プランフィルターで濾過し、
 プラスチック容器試験法に適合
 する(1ℓ)に入れた後、
 オートクレーブ滅菌した。
 本発明糖電解質液の糖及び電
 解質元素の濃度は下記の通りであった。

233g/ℓ

58.5ミリモル/ℓ

3.4ミリモル/ℓ

3.4ミリモル/ℓ

58.1ミリモル/ℓ

8.1ミリモル/ℓ

4.2ミリモル/ℓ

58.1ミリモル/ℓ

10.0ミリモル/ℓ

16.7マイクロモル/ℓ

g、果糖30g、キシリトール
 トリウム0.643g、塩化カル
)0.294g、塩化マグネシウ
 4.07g及び亜硫酸水素ナトリ
 gを注射用水に溶解し、乳酸を通
 4.6に調整し、更に注射用水を
 000ℓとした。この水溶液を孔
 のメンブランフィルターで濾過し、
 日本薬局方輸液用プラスチック容
 器用プラスチック容器(1ℓ)に
 実施例1と同様にして本発明TPN
 を調製した。

得られた本発明糖電解質液の糖及び電

解質元素の濃度は下記の通りであった。

糖	105g/ℓ
ナトリウム	15.8ミリモル/ℓ
カルシウム	2.0ミリモル/ℓ
マグネシウム	2.0ミリモル/ℓ
クロール	19.0ミリモル/ℓ

実施例 4

ブドウ糖600g、塩化ナトリウム3.74g、
 リン酸二水素ナトリウム1.67g、リン酸水素
 ニナトリウム(12水塩)1.44g、塩化カル
 シウム(2水塩)1.32g、塩化マグネシウム
 (6水塩)1.42g及び硫酸亜鉛(7水塩)
 8.6mgを注射用水に溶解し、乳酸を適量加えて
 pHを4.6に調整し、更に注射用水を加えて全
 量を1000ℓとし、以下実施例3と同様にして、
 本発明TPN用糖電解質液を調製した。

こうして得られた本発明の糖電解質液の糖及び
 電解質元素の濃度は下記の通りであった。

糖	450g/ℓ
ナトリウム	66.1ミリモル/ℓ
カルシウム	2.0ミリモル/ℓ
マグネシウム	7.0ミリモル/ℓ
クロール	50.0ミリモル/ℓ
リン	8.0ミリモル/ℓ
亜鉛	20.2マイクロモル/ℓ

実施例 6

ブドウ糖200g、果糖150g、キシリトール
 50g、塩化ナトリウム3.94g、リン酸二
 水素ナトリウム0.56g、リン酸水素二ナトリ
 ウム(12水塩)0.48g、塩化カルシウム
 (2水塩)0.29g、塩化マグネシウム(6水
 塩)1.22g、硫酸亜鉛(7水塩)8.6mg及
 び亜硫酸水素ナトリウム0.50gを注射用水に
 溶解し、クエン酸を適量加えてpHを4.6に調
 整し、更に注射用水を加えて全量を1000ℓと
 した。この水溶液を孔径0.45μmのメンブ

糖	600g/ℓ
ナトリウム	86.0ミリモル/ℓ
カルシウム	90.0ミリモル/ℓ
マグネシウム	7.0ミリモル/ℓ
クロール	95.9ミリモル/ℓ
リン	17.9ミリモル/ℓ
亜鉛	29.9マイクロモル/ℓ

実施例 5

ブドウ糖225g、塩化ナトリウム1.46g、
 リン酸水素二ナトリウム(12水塩)1.44g、
 グルコン酸カルシウム(1水塩)0.45g、硫
 酸マグネシウム(7水塩)0.86g及び硫酸三
 鉛(7水塩)2.9mgを注射用水に溶解し、クエン
 酸を適量加えてpHを4.6に調整し、更に注射
 用水を加えて全量を500ℓとし、以下実施例1と
 同様にして本発明TPN用糖電解質液を調製した。

こうして得られた本発明糖電解質液の糖及び電
 解質元素の濃度は下記の通りであった。

ンフィルターで濾過し、その500ℓを日本薬局
 方輸液用プラスチック容器試験法に適合するプラ
 スチック容器(1ℓ)に充填し、以下実施例1と
 同様にして本発明TPN用糖電解質液を調製した。
 こうして得られた本発明糖電解質液の糖及び電
 解質元素の濃度は下記の通りであった。

糖	400g/ℓ
ナトリウム	79.6ミリモル/ℓ
カルシウム	2.0ミリモル/ℓ
マグネシウム	6.0ミリモル/ℓ
クロール	83.4ミリモル/ℓ
リン	6.0ミリモル/ℓ
亜鉛	29.9マイクロモル/ℓ

実施例 7

ブドウ糖100g、果糖50g、キシリトール
 25g、塩化ナトリウム0.98g、リン酸二水
 素ナトリウム1.39g、リン酸水素二ナトリウ
 ム(12水塩)1.21g、塩化カルシウム(2